

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 00 390

EPO - Munich
24

24. Feb. 2000

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

RECD 06 MAR 2000

PCT

Die MEMOREC Stoffel GmbH Medizinisch-Molekulare Entwicklung in Köln/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Protease"

am 8. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 12 N, A 61 K und C 07 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 15. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 25 946.1

Hoß

08. Juni 1999

Protease

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind eine Protease, Nucleinsäuren kodierend für die Protease sowie die damit in Verbindung stehenden Inhibitoren, Antikörper, Arznei- und Diagnostikmittel.

Die vorliegende Erfindung stellt eine Protease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv X_3X_4DX , liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_4 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_3 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und X_3X_4DX , in einer Transmembranregion liegen, zur Verfügung. Für die Motive wurde der Einbuchstabencode der Aminosäuren verwendet, d.h. D = Asp, G = Gly usw.

Solche Proteasen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) beteiligt. In einer Ausführungsform der Erfindung stellt die erfindungsgemäße Protease die bisher nicht identifizierte γ -Secretase dar, die an der Prozessierung des APP zu den als $\text{A}\beta$ bezeichneten Amyloidpeptiden beteiligt ist.

Ein Überblick über die Rolle der γ -Secretasen bei der Entstehung der Alzheimerschen Erkrankung geben S.L. Ross et al. in J. of Biol. Chem. 273 (1998), 15309-15312.

Bevorzugte Proteasen der vorliegenden Erfindung weisen zusätzlich eine Sequenz PALX₆YX₇VP auf, wobei X₆ und X₇ die gleiche Bedeutung haben wie X₁. Es wird jedoch bevorzugt, daß X₆ und X₇ Leucin oder Isoleucin sind.

Insbesondere handelt es sich bei den Proteasen um Proteasen von Säugetieren, insbesondere von Menschen.

Die erfindungsgemäßen Proteasen weisen bevorzugt katalytisch aktive Aspartatreste in einer Region auf, die innerhalb eines Transmembranbereichs liegt. Transmembranbereiche lassen sich bei Kenntnis der Sequenz eines Proteins aufgrund verschiedener Modelle vorhersagen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß in einem Bereich überwiegend hydrophobe Aminosäuren liegen, die von Bereichen flankiert werden, in denen eher hydrophile Aminosäuren liegen.

Ein Aspartat in einer Transmembranregion lässt sich beispielsweise durch Anwendung des Programms „GREASE“ nachweisen, das Teil des FASTA 2.0 Programmpaketes ist. Bei einer Fensterbreite von 17 muß mit Hilfe dieses Programms ein Hydrophobizitätswert von mindestens 80 für das Aspartat berechnet werden. Das FASTA-Programmpaket ist beschrieben in W. R. Pearson and D. J. Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85 (1988) 2444-2448. Das Programm GREASE benutzt den Kyte/Doolittle Algorithmus, beschrieben in J. Kyte and R. F. Doolittle, J. Mol. Biol. 157 (1982) 105-132.

Besonders bevorzugte Proteasen der vorliegenden Erfindung werden als psl 1 - 4 bezeichnet (humane psl 1 - 4: SEQ ID No. 1 bis 4, murine psl 2 - 4: SEQ ID No. 5 - 7, sacc. cerevisiae psl 3: SEQ ID No. 8).

Weiterhin sind Varianten der erfindungsgemäßen Proteasen Gegenstand der Erfindung. Varianten sind Proteine, die durch einen oder mehrere Mutationen,

Insertionen und Deletionen, insbesondere durch konservative Austausche, von den erfindungsgemäßen Proteasen abgeleitet sind, insbesondere N- oder C-terminal verkürzte oder verlängerte Formen.

Auch Nucleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Proteasen kodieren, sind Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte erfindungsgemäße Nucleinsäuren sind solche mit der SEQ ID No. 9 - 16 (human psl 1 - 4: SEQ ID No. 9 - 12, murine psl 2 - 4: SEQ ID No. 13 - 15, sacc. cerevisiae psl 3: SEQ ID No. 16). Auch komplementäre Nucleinsäuren sind Bestandteil der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Proteasen sind an der Spaltung des APP zum A β beteiligt und sind damit indirekt an der Entstehung beispielsweise der Alzheimerschen Erkrankung beteiligt. Daher sind auch Inhibitoren, die die Expression oder die Aktivität der Proteasen hemmen, Gegenstand der Erfindung. Solche Inhibitoren können in einfachen Verfahren identifiziert werden. Entsprechende Inhibitoren können beispielsweise durch Messung der Expression oder der Aktivität der Proteasen in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren identifiziert werden. Insbesondere zur Messung der Expression eignen sich gegen die Aspartatproteasen gerichtete Antikörper, die somit ebenfalls Bestandteil der Erfindung sind.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen sind auch an der Spaltung anderer Transmembranproteine beteiligt, insbesondere des Rezeptorprotein *Notch* und verwandter Proteine, die in der Entwicklung des Nervensystems eine Rolle spielen. Die proteolytische Spaltung im Inneren von Membranen ist auch an anderen wichtigen Prozessen beteiligt, z.B.:

- Proteolytischer Abbau von N-terminalen Signalpeptiden nach deren Abspaltung durch die Signalpeptidase.
- Proteolytischer Abbau von C-terminalen Propéptiden, wie sie durch transamidase-katalysierte Abspaltung bei der posttranslationalen GPI-Verankerung von Proteinen entstehen.
- Generierung von Peptiden für die Präsentation durch Histokompatibilitäts-Komplex Moleküle vom Typ I und II. Bei löslichen Proteinen werden solch Peptide vornehmlich durch das Proteasom gebildet. Es entstehen jedoch auch Peptide aus Transmembranregionen von Proteinen, wie sie nur durch eine Spaltung im Inneren der Membran erklärt werden können.

Durch Einsatz der erfindungsgemäßen Protease bzw. deren Inhibitoren lassen sich die genannten Prozesse therapeutisch beeinflussen.

Hierfür eignen sich insbesondere Zell-Linien, die keine der erfindungsgemäßen Proteasen oder Nukleinsäuren exprimieren und bevorzugt auch keine homologen Proteasen oder Nukleinsäuren enthalten. Mit diesen lässt sich bevorzugt gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die Aktivität der Proteasen testen bzw. Inhibitoren gemäß dem Beispiel 2 ermitteln. Besonders geeignet hierfür ist *Saccharomyces cerevisiae*. In Kenntnis der entsprechenden Protease bzw. der kodierenden Nukleinsäure (SEQ ID No. 8 und 16) lassen sich nach bekannten Methoden Hefestämme herstellen, die dieses Protein bzw. die Nukleinsäure nicht mehr enthalten. Sie eignen sich daher bevorzugt als Expressionssystem zur Charakterisierung der erfindungsgemäßen Aspartatproteasen bzw. zur Identifizierung von geeigneten Inhibitoren. Entsprechende Zelllinien, bevorzugt Hefezell-Linien sowie die Verwendung des Proteins mit der SEQ ID No. 8 als Aspartatprotease und der

Nukleinsäure mit der SEQ ID No. 16 zur Expression einer Protease sind daher ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die erfundungsgemäßen Proteasen, Nucleinsäuren, Inhibitoren und Antikörper können in Arznei- und Diagnostikmitteln enthalten sein. Sie eignen sich insbesondere zur Behandlung oder Diagnose von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.

Beispiel 1:

γ-Sekretase Assay

Die putativen γ-Sekretasen werden stabil oder transient in cos-7 Zellen transfiziert, die zusätzlich SpA4CT (Signalpeptid fusioniert an βA4 gefolgt vom APP C-Terminus) stabil exprimieren. γ-Sekretase Aktivität ist in diesem System erkennbar durch die Generierung eines 4,6 KDa großen Peptides bzw. durch das Verschwinden der 11 KDa Bande des vollständigen SpA4CT. Bei Vorliegen der pathologisch relevanten γ-Sekretase sollten beide Fragmente im Inneren der Zelle zu detektieren sein. Im Überstand der Zellen ist immer βA4 zu finden, das durch eine endogene plasmamembran-ständige γ-Sekretase Aktivität generiert wird, die jedoch bei der Pathogenese von Alzheimer keine Rolle spielt.

Die transfizierten Zellen werden dreimal mit kaltem DMEM gewaschen und nachfolgend auf Eis mit einem Zellschaber geerntet. Die Zellen (ca. 5×10^6 Zellen) werden durch Zentrifugation gesammelt und in 1 ml Lysis-Puffer (150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 1 % NP-40, 1 % Triton-x-100, 2 mM EDTA) lysiert. Die Kerne werden bei 11.000 g abzentrifugiert. Der Überstand wird einer Immunpräzipitation unterworfen. Hierzu werden 1 ml des Zellysates mit 2 µg/ml WO2 Immunglobulin (anti-βA4 Antikörper) versetzt und 0,5 h bei 4°C über Kopf

geschüttelt. Nachfolgend werden 20 µl Protein-G Sepharose Suspension (1:1) hinzugeben und 5 h bei 4°C über Kopf geschüttelt. Die Protein-G Sepharose wird konsekutiv je zwei mal mit den Puffern A, B und C (A: 150 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.2 % NP-40, 2 mM EDTA; B: 500 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.2 % NP-40, 2 mM EDTA; C: 10 mM Tris-HCl pH 7.5) gewaschen, mit 20 µl 3X Probenpuffer versetzt, auf 95°C erhitzt und der Überstand auf ein 12 % Tris-Tricine Gel aufgetragen. Nach der gelelektrophoretischen Größenfraktionierung werden die Proteine auf eine PVDF-Membran transferiert und nachfolgend mit einem anti-βA4 Antikörper nachgewiesen.

Beispiel 2:

Identifizierung eines γ -Sekretase Inhibitors

Zur Identifizierung eines Inhibitors der pathologisch relevanten γ -Sekretase wird das Enzym nach der obigen Vorschrift in cos-7 Zellen mit SpA4CT coexprimiert. Die Zellen werden in geeigneter Weise mit der zu untersuchenden Substanz in Kontakt gebracht (in Gegenwart oder Abwesenheit von membran-permeabilisierenden Agentien). Anschliessend wird das intrazellulär gebildete βA4 wie oben beschrieben nachgewiesen. Eine Verringerung der gebildeten Menge βA4 lässt auf eine Wirksamkeit der Substanz als γ -Sekretase Inhibitor schliessen.

Patentansprüche

1. Protease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.
2. Protease nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Protease die Sequenz $PALX_6YX_7VP$ aufweist, wobei X_6 und X_7 , die gleiche Bedeutung haben wie X_1 und bevorzugt Leu oder Ile sind.
3. Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Protease eine der Sequenzen SEQ ID No. 1 - 8 aufweist.
4. Nucleinsäuren kodierend für eine Protease nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, bevorzugt mit der SEQ ID No. 9 - 16.
5. Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Expression oder Aktivität der Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 3 hemmen.
6. Antikörper, gerichtet gegen Proteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
7. Verfahren zur Identifizierung von Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivität der Proteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren gemessen wird.

8. Arzneimittel oder Diagnostikmittel enthaltend eine Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eine Nucleinsäure nach Anspruch 4, einen Inhibitor nach Anspruch 5 und/oder einen Antikörper nach Anspruch 6.
9. Verwendung des Arzneimittels oder Diagnostikmittelns nach Anspruch 8 zur Diagnose oder Behandlung von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.
10. Zell-Linie, dadurch gekennzeichnet, daß die Zell-Linie keine Protease gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 exprimiert und/oder keine Nukleinsäure nach Anspruch 4 enthält.

Zusammenfassung

Protease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Memorec Stoffel GmbH

<120> Protease

<130> Protease Memorec

<140>

<141>

<160> 16

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 592

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ala Ala Val Ala Ala Ala Leu Ala Arg Leu Leu Ala Ala Phe
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Gln Val Ala Cys Glu Tyr Gly Met Val His Val
20 25 30

Val Ser Gln Ala Gly Gly Pro Glu Gly Lys Asp Tyr Cys Ile Leu Tyr
35 40 45

Asn Pro Gln Trp Ala His Leu Pro His Asp Leu Ser Lys Ala Ser Phe
50 55 60

Leu Gln Leu Arg Asn Trp Thr Ala Ser Leu Leu Cys Ser Ala Ala Asp
65 70 75 80

Leu Pro Ala Arg Gly Phe Ser Asn Gln Ile Pro Leu Val Ala Arg Gly
85 90 95

Asn Cys Thr Phe Tyr Glu Lys Val Arg Leu Ala Gln Gly Ser Gly Ala
100 105 110

Arg Gly Leu Leu Ile Val Ser Arg Glu Arg Leu Val Pro Pro Gly Gly
115 120 125

Asn Lys Thr Gln Tyr Asp Glu Ile Gly Ile Pro Val Ala Leu Leu Ser
130 135 140

Tyr Lys Asp Met Leu Asp Ile Phe Thr Arg Phe Gly Arg Thr Val Arg
145 150 155 160

Ala Ala Leu Tyr Ala Pro Lys Glu Pro Val Leu Asp Tyr Asn Met Val
165 170 175

Ile Ile Phe Ile Met Ala Val Gly Thr Val Ala Ile Gly Gly Tyr Trp
180 185 190

Ala Gly Ser Arg Asp Val Lys Lys Arg Tyr Met Lys His Lys Arg Asp
195 200 205

Asp Gly Pro Glu Lys Gln Glu Asp Glu Ala Val Asp Val Thr Pro Val
210 215 220

Met Thr Cys Val Phe Val Val Met Cys Cys Ser Met Leu Val Leu Leu
225 230 235 240

Tyr Tyr Phe Tyr Asp Leu Leu Val Tyr Val Val Ile Gly Ile Phe Cys
245 250 255

Leu Ala Ser Ala Thr Gly Leu Tyr Ser Cys Leu Ala Pro Cys Val Arg
260 265 270

Arg Leu Pro Phe Gly Lys Cys Arg Ile Pro Asn Asn Ser Leu Pro Tyr
275 280 285

Phe His Lys Arg Pro Gln Ala Arg Met Leu Leu Ala Leu Phe Cys
290 295 300

Val Ala Val Ser Val Val Trp Gly Val Phe Arg Asn Glu Asp Gln Trp
305 310 315 320

Ala Trp Val Leu Gln Asp Ala Leu Gly Ile Ala Phe Cys Leu Tyr Met
325 330 335

Leu Lys Thr Ile Arg Leu Pro Thr Phe Lys Ala Cys Thr Leu Leu Leu
340 345 350

Leu Val Leu Phe Leu Tyr Asp Ile Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe
355 360 365

Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Ile Met Val Glu Val Ala Thr Gly Pro
370 375 380

Ser Asp Ser Ala Thr Arg Glu Lys Leu Pro Met Val Leu Lys Val Pro
385 390 395 400

Arg Leu Asn Ser Ser Pro Leu Ala Leu Cys Asp Arg Pro Phe Ser Leu
405 410 415

Leu Gly Phe Gly Asp Ile Leu Val Pro Gly Leu Leu Val Ala Tyr Cys
420 425 430

His Arg Phe Asp Ile Gln Val Gln Ser Ser Arg Val Tyr Phe Val Ala
435 440 445

Cys Thr Ile Ala Tyr Gly Val Gly Leu Leu Val Thr Phe Val Ala Leu
450 455 460

Ala Leu Met Gln Arg Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys
465 470 475 480

Thr Leu Val Thr Ser Cys Ala Val Ala Leu Trp Arg Arg Glu Leu Gly
485 490 495

Val Phe Trp Thr Gly Ser Gly Phe Ala Lys Val Leu Pro Pro Ser Pro
500 505 510

Trp Ala Pro Ala Pro Ala Asp Gly Pro Gln Pro Pro Lys Asp Ser Ala
515 520 525

Thr Pro Leu Ser Pro Gln Pro Pro Ser Glu Glu Pro Ala Thr Ser Pro
530 535 540

Trp Pro Ala Glu Gln Ser Pro Lys Ser Arg Thr Ser Glu Glu Met Gly
545 550 555 560

Ala Gly Ala Pro Met Arg Glu Pro Gly Ser Pro Ala Glu Ser Glu Gly
565 570 575

Arg Asp Gln Ala Gln Pro Ser Pro Val Thr Gln Pro Gly Ala Ser Ala
580 585 590

<210> 2

<211> 313

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Arg Lys Lys Lys Glu Glu Tyr Leu Thr Phe Ser Pro Leu Thr Val

1 5 10 15

Val Ile Phe Val Val Ile Cys Cys Val Met Met Val Leu Leu Tyr Phe
20 25 30

Phe Tyr Lys Trp Leu Val Tyr Val Met Ile Ala Ile Phe Cys Ile Ala
35 40 45

Ser Ala Met Ser Leu Tyr Asn Cys Leu Ala Ala Leu Ile His Lys Ile
50 55 60

Pro Tyr Gly Gln Cys Thr Ile Ala Cys Arg Gly Lys Asn Met Glu Val
65 70 75 80

Arg Leu Ile Phe Leu Ser Gly Leu Cys Ile Ala Val Ala Val Val Trp
85 90 95

Ala Val Phe Arg Asn Glu Asp Arg Trp Ala Trp Ile Leu Gln Asp Ile
100 105 110

Leu Gly Ile Ala Phe Cys Leu Asn Leu Ile Lys Thr Leu Lys Leu Pro
115 120 125

Asn Phe Lys Ser Cys Val Ile Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Tyr Asp
130 135 140

Val Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe Ile Thr Lys Asn Gly Glu Ser
145 150 155 160

Ile Met Val Glu Leu Ala Ala Gly Pro Phe Gly Asn Asn Glu Lys Leu
165 170 175

Pro Val Val Ile Arg Val Pro Lys Leu Ile Tyr Phe Ser Val Met Ser
180 185 190

Val Cys Leu Met Pro Val Ser Ile Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val
195 200 205

Pro Gly Leu Leu Ile Ala Tyr Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly
210 215 220

Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Ser Ser Thr Val Ala Tyr Ala Ile Gly
225 230 235 240

Met Ile Leu Thr Phe Val Val Leu Val Leu Met Lys Lys Gly Gln Pro
245 250 255

Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys Thr Leu Ile Thr Ala Ser Val Val

260

265

270

Ala Trp Arg Arg Lys Glu Met Lys Lys Phe Trp Lys Gly Asn Ser Tyr
275 280 285

Gln Met Met Asp His Leu Asp Cys Ala Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val
290 295 300

Ile Ser Gly Glu Gln Ile Val Gln Gln
305 310

<210> 3

<211> 377

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asp Ser Ala Leu Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Thr Asn Ser Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile
20 25 30

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe
35 40 45

Phe Gly Ala Leu Arg Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Asn Ala Ser
50 55 60

Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile
65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe
85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu
100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe
115 120 125

Phe Pro Ala Ser Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln
130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr
145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Ile Val Gly Val Trp Tyr
165 170 175

Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe
180 185 190

Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly
195 200 205

Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe
210 215 220

Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile
225 230 235 240

Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asn
245 250 255

Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Val Val Ile Pro Gly Ile Phe
260 265 270

Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His
275 280 285

Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu
290 295 300

Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu
305 310 315 320

Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala
325 330 335

Lys Gly Glu Val Thr Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys
340 345 350

Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Gly Thr Glu Ala Ser Ala
355 360 365

Ser Lys Gly Leu Glu Lys Lys Glu Lys
370 375

<210> 4

<211> 384

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Glu Gln Thr Tyr Ser Trp Ala Tyr Ser Leu Val Asp Ser Ser
1 5 10 15

Gln Val Ser Thr Phe Leu Ile Ser Ile Leu Leu Ile Val Tyr Gly Ser
20 25 30

Phe Arg Ser Leu Asn Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys Glu Lys Asp
35 40 45

Ser Asn Ser Ser Ser Gly Ser Phe Asn Gly Asn Ser Thr Asn Asn Ser
50 55 60

Ile Gln Thr Ile Asp Ser Thr Gln Ala Leu Phe Leu Pro Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Leu Val Met Phe Phe Phe Asp Ser Val Gln Val
85 90 95

Val Phe Thr Ile Cys Thr Ala Val Leu Ala Thr Ile Ala Phe Ala Phe
100 105 110

Leu Leu Leu Pro Met Cys Gln Tyr Leu Thr Arg Pro Cys Ser Pro Gln
115 120 125

Asn Lys Ile Ser Phe Gly Cys Cys Gly Arg Phe Thr Ala Ala Glu Leu
130 135 140

Leu Ser Phe Ser Leu Ser Val Met Leu Val Leu Ile Trp Val Leu Thr
145 150 155 160

Gly His Trp Leu Leu Met Asp Ala Leu Ala Met Gly Leu Cys Val Ala
165 170 175

Met Ile Ala Phe Val Arg Leu Pro Ser Leu Lys Val Ser Cys Leu Leu
180 185 190

Leu Ser Gly Leu Leu Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe Phe Ser Ala
195 200 205

Tyr Ile Phe Asn Ser Asn Val Met Val Lys Val Ala Thr Gln Pro Ala
210 215 220

Asp Asn Pro Leu Asp Val Leu Ser Arg Lys Leu His Leu Gly Pro Asn
225 230 235 240

Val Gly Arg Asp Val Pro Arg Leu Ser Leu Pro Gly Lys Leu Val Phe
245 250 255

Pro Ser Ser Thr Gly Ser His Phe Ser Met Leu Gly Ile Gly Asp Ile
260 265 270

Val Met Pro Gly Leu Leu Leu Cys Phe Val Leu Arg Tyr Asp Asn Tyr
275 280 285

Lys Lys Gln Ala Ser Gly Asp Ser Cys Gly Ala Pro Gly Pro Ala Asn
290 295 300

Ile Ser Gly Arg Met Gln Lys Val Ser Tyr Phe His Cys Thr Leu Ile
305 310 315 320

Gly Tyr Phe Val Gly Leu Leu Thr Ala Thr Val Ala Ser Arg Ile His
325 330 335

Arg Ala Ala Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Phe Thr Leu Leu
340 345 350

Pro Leu Leu Thr Met Ala Tyr Leu Lys Gly Asp Leu Arg Arg Met Trp
355 360 365

Ser Glu Pro Phe His Ser Lys Ser Ser Ser Arg Phe Leu Glu Val
370 375 380

<210> 5
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 5
Val Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val Pro Gly Leu Leu Ile Ala Tyr
1 5 10 15

Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ile Ser
20 25 30

Ser Thr Ile Ala Tyr Ala Val Gly Met Ile Ile Thr Phe Val Val Leu
35 40 45

Met Val Met Lys Thr Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys

50

55

60

Thr Leu Ile Thr Val Ser Val Val Ala Trp Ser Arg Lys Glu Met Lys
65 70 75 80

Lys Phe Trp Lys Gly Ser Ser Tyr Gln Val Met Asp His Leu Asp Tyr

85 90 95

Ser Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val Thr Thr Asp Glu Gln Ile Val Gln
100 105 110

Gln

<210> 6

<211> 378

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Met Asp Ser Ala Val Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly
1 5 10 15

Thr Pro Ala Asn Gly Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile
20 25 30

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe
35 40 45

Phe Gly Ala Leu Pro Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Ser Ser Ser
50 55 60

Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile
65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe
85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu
100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe
115 120 125

Phe Pro Ala Asn Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln
130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr
145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Val Val Gly Val Trp Tyr
165 170 175

Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe
180 185 190

Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly
195 200 205

Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Ile Phe Trp Val Phe
210 215 220

Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile
225 230 235 240

Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asp
245 250 255

Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Ile Val Ile Pro Gly Ile Phe
260 265 270

Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His
275 280 285

Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu
290 295 300

Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu
305 310 315 320

Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala
325 330 335

Lys Gly Glu Val Ala Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys
340 345 350

Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Glu Ser Thr Glu Ala Ser
355 360 365

Ala Ser Lys Arg Leu Glu Lys Lys Glu Lys
370 375

<210> 7

<211> 257

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 7

Gln Asn Lys Ile Ser Phe Gly Cys Cys Gly Arg Phe Thr Ala Ala Glu
1 5 10 15

Leu Leu Ser Phe Tyr Leu Ser Val Met Leu Val Leu Ile Trp Val Leu
20 25 30

Thr Gly His Trp Leu Leu Met Asp Ala Leu Ala Met Gly Leu Cys Val
35 40 45

Ala Met Ile Ala Phe Val Arg Leu Pro Ser Leu Lys Val Ser Cys Leu
50 55 60

Leu Leu Ser Gly Leu Leu Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe Phe Ser
65 70 75 80

Ala Tyr Ile Phe Asn Ser Asn Val Met Val Lys Val Ala Thr Gln Pro
85 90 95

Ala Asp Asn Pro Leu Asp Val Leu Ser Arg Lys Leu His Leu Gly Pro
100 105 110

Asn Val Gly Arg Asp Val Pro Arg Leu Ser Leu Pro Gly Lys Leu Val
115 120 125

Phe Pro Ser Ser Thr Gly Ser His Phe Ser Met Leu Gly Ile Gly Asp
130 135 140

Ile Val Met Pro Gly Leu Leu Leu Cys Phe Val Leu Arg Tyr Asp Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Lys Gln Ala Ser Gly Asp Ser Cys Gly Ala Pro Gly Xaa Ala
165 170 175

Asn Ile Ser Gly Arg Met Gln Lys Val Ser Tyr Phe His Cys Thr Leu
180 185 190

Ile Gly Tyr Phe Val Gly Leu Leu Thr Ala Thr Val Ala Ser Arg Val
195 200 205

His Arg Ala Ala Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Phe Thr Leu
210 215 220

Leu Pro Leu Leu Thr Met Ala Tyr Leu Lys Gly Asp Leu Arg Arg Met
225 230 235 240

Trp Ser Glu Pro Phe His Ser Lys Ser Ser Ser Arg Phe Leu Glu
245 250 255

Val

<210> 8

<211> 587

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 8

Met Asp Lys Tyr Leu Asn Ser Phe Val Asp His Leu Ser Glu Trp Ser
1 5 10 15

Ser Arg Ala Phe Arg Asn Asn Ser Ser Ala Asn Gln Ser Ala Ser
20 25 30

Asn Lys Glu Leu Glu Gln Val Phe Glu Gln Ile Asn Ala Ile Val Glu
35 40 45

Asn His Asn Asn Lys Leu Thr Thr Ala Phe Asp Lys Ile Ser Tyr Arg
50 55 60

Val Ala His Lys Ile Thr His Leu Val Glu Ser His Ser Leu Val Phe
65 70 75 80

Asn Tyr Ala Thr Leu Val Leu Ile Ala Ser Ala Leu Val Val Ile Gly
85 90 95

Ser Phe Thr Ser Ile Ser Ser Ile Pro Phe Thr Ala Leu Pro Pro Thr
100 105 110

Arg Glu His Ser Leu Phe Asp Pro Thr Asp Phe Asp Val Asp His Asp
115 120 125

Cys His Val Ile Tyr Arg Glu Asn Asp Glu Asp Lys Lys Lys Lys
130 135 140

Lys Ser Lys Arg Phe Phe Asp Met Met Asp Glu Lys His Ala Ile Ile
145 150 155 160

Leu Pro Leu Thr Ser Gly Cys Thr Leu Leu Ala Leu Tyr Phe Val Ile

165 170 175

Lys Lys Leu His Leu Asn Trp Leu Lys Tyr Val Val Lys Ile Leu Asn
180 185 190

Phe Asn Ile Thr Leu Leu Asn Ile Pro Ala Gly Thr Phe Val Tyr Ser
195 200 205

Tyr Phe Leu Asn Ser Leu Phe Arg Asn Leu Ser His Leu Ala Ser Trp
210 215 220

Asn Pro Leu Val Val Leu Pro Arg Tyr Arg Val Thr Ile Ala Asp Asp
225 230 235 240

Asn Glu Asp Leu Asn Lys Ile Gly Gly Phe Val Thr Asn Leu Asn Tyr
245 250 255

Lys Asp Gly Leu Thr Asn Ser Val Val His Lys Lys Thr Leu Asp Glu
260 265 270

Ile Glu Lys Asp His Trp Met Lys His Phe Tyr Arg Arg Glu Leu Val
275 280 285

Glu Pro Lys Asp Ile Lys Ser Lys Arg Gln Ile Ser Asn Met Tyr Leu
290 295 300

Asn Ser Ala Leu Ile Val Ser Phe Val Leu Ser Ile Val Ser Thr Val
305 310 315 320

Tyr Phe Tyr Leu Ser Pro Asn Asp Trp Leu Ile Ser Asn Ala Val Ser
325 330 335

Met Asn Met Ala Ile Trp Ser Ile Ala Gln Leu Lys Leu Lys Asn Leu
340 345 350

Lys Ser Gly Ala Leu Ile Leu Ile Ala Leu Phe Phe Tyr Asp Ile Cys
355 360 365

Phe Val Phe Gly Thr Asp Val Met Val Thr Val Ala Thr Asn Leu Asp
370 375 380

Ile Pro Val Lys Leu Ser Leu Pro Val Lys Phe Asn Thr Ala Gln Asn
385 390 395 400

Asn Phe Asn Phe Ser Ile Leu Gly Leu Gly Asp Ile Ala Leu Pro Gly
405 410 415

Met Phe Ile Ala Met Cys Tyr Lys Tyr Asp Ile Trp Lys Trp His Leu

420

425

430

Asp His Asp Asp Thr Glu Phe His Phe Leu Asn Trp Ser Tyr Val Gly
435 440 445

Lys Tyr Phe Ile Thr Ala Met Val Ser Tyr Val Ala Ser Leu Val Ser

450 455 460

Ala Met Val Ser Leu Ser Ile Phe Asn Thr Ala Gln Pro Ala Leu Leu
465 470 475 480

Tyr Ile Val Pro Ser Leu Leu Ile Ser Thr Ile Leu Val Ala Cys Trp
485 490 495

Asn Lys Asp Phe Lys Gln Phe Trp Asn Phe Gln Tyr Asp Thr Ile Glu
500 505 510

Val Asp Lys Ser Leu Lys Lys Ala Ile Glu Lys Lys Glu Asn Ser Ile
515 520 525

Thr Tyr Ser Thr Phe Ile Leu Ser Glu Tyr Tyr Asn Asp Ala Asp Lys
530 535 540

Tyr Ala Leu Leu Gly Asp Asp Val Asn Glu Asn Phe Asp Asp Asp Glu
545 550 555 560

Glu Phe Val Gln Glu Glu Asp Leu Ser Asp Ser Ser Glu Glu Leu
565 570 575

Ser Glu Glu Asp Leu Leu Asp Asp Glu Ser Ser
580 585

<210> 9

<211> 1776

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 9

atggggcagccggggggatgcgtggcgccggctttgg cggcctttctgtccctcgcg 60
gcccagggtggccctgtggatccggatgggtcacgtggctccagggccggggggccaa 120
ggcaaagactactgcattcttataaaccggcagtgggcccatttccggcacgaceteagc 180
aaggcatctttcctgcagctgcgaactggacggcctccc tgcgtgcgcgcagccgac 240
ctccccgcccgtggcttcagcaaccagatcccgctggtgccggggggaaatgcaccc 300
tatgagaaatgaggctggccaggcggcggcggggtaataagacgcgtatgcgtcgtc 360
gagaggctgg tccccccgggggtataagacgcgtatgcgtcgtcgtcgtcgtcgtc 420
gcccgtctca gctacaaaagaatgcgtggacatctcacgcgttccggccgcacggtgagg 480

gcggcgctgt atgcgcctaa ggagccggtg ctggactaca acatggtcat catcttcatc 540
atggctgtgg gcaccgtgc catcgccgc tactgggccc ggagtccggg cgtaaagaaa 600
aggtacatga agcacaaggc cgacgatggg cccgagaagc aggaggacga ggccgtggac 660
gtgacgcccgg ttagtgcaccc cgtgtttgtg gtgatgtgct gtcctatgct ggtgctgctc 720
tactacttct acgacccctc cgtgtacgtg gtcatccggg tcttctgcct ggcctccgccc 780
accggccctct acagctgcct ggcgcctgt gtgcggccgg tgccttcgg caagtgcagg 840
atccccaaaca acagcctgcc ctacttccac aagcgcggc .aggcccgtat gctgctcctg 900
gctgtttct gcgtggccgt cagcgtggtg tggggcgtct tccgcaacga ggaccagtgg 960
gcctgggtcc tccaggatgc cctgggcatt gccttctgcc tctacatgct gaagaccatc 1020
cgtctgcccc cttcaaggc ctgcacgctg ctgctgctgg tgctgttcct ctacgacatc 1080
ttcttcgtgt tcatcacccc cttcctgacc aagagtggga gcagcatcat ggtggagggtg 1140
gccactgggc cctcggactc agccacccgt gagaagctgc ccatggcctt gaaggtgccc 1200
aggctgaact cttcacctct ggccctgtgt gaccggccct tctccctcct gggttcggg 1260
gacattttgg tgccagggt gctggtgcc tactgccaca ggttgacat ccaggtacag 1320
tcctccaggg tatacttcgt ggccctgcacc atgcctatg gcttggcct cttgtgaca 1380
ttcgtggcac tggccctgat gcagcgtggc cagcccgctc tcctctaccc ggtgcctgc 1440
acgctggta cgagctgcgc tgtgcgcctc tggcccccgg agctgggcgt gttctggacg 1500
ggcagcggct ttgcgaaagt cctacctcca tctccgtggg ccccagcacc agccgacggc 1560
ccgcagcctc ccaaagactc tgccacgcca ctctccccgc agccgcccag cgaagaaccca 1620
gccacatccc cctggcctgc tgagcagtcc caaaatcac gcacgtccga ggagatgggg 1680
gctggagccc ccatgcggga gcctgggagc ccagctgaat ccgaggggccg ggaccaggcc 1740
cagccgtccc cgtaacccca gcctggcgcc tcggcc 1776

<210> 10
<211> 939
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

```
<400> 10
atgaggaaaa agaaggaaga atatttaact ttttagtcctc ttacagttgt aatatttgtg 60
gtcatctgct gtgttatgat ggtcttactt tatttcttct acaaatggtt ggtttatggtt 120
atgatagcaa ttttctgcat agcatcagca atgagtcgtt acaactgtct tgctgcacta 180
attcataaga taccatatgg acaatgcacg attgcatgtc gtggcaaaaa catggaagtg 240
agacttattt ttctctctgg actgtgcata gcagtagctg ttgtttggc tgggtttcga 300
aatgaagaca ggtgggcttg gatttacag gatatcttgg ggattgcttt ctgtctgaat 360
ttaattaaaa cactgaagtt gcccaacttc aagtcatgtg tgatacttct aggccttc 420
ctcctctatg atgtattttt tggtttcata acaccattca tcacaaagaa tggtgagagt 480
atcatggttg aactcgcacg tggacctttt gggaaataatg aaaagttgcc agtagtcac 540
agagttacaa aactgatcta ttctctagta atgagtcgtt gcctcatgcc tggttcaata 600
ttgggttttgg gagacattat tgtaccaggc ctgttgattt cataactgttag aagatttgat 660
gttcagactg gttcttctta cataactat gtttcgtcta cagttgccta tgcttattggc 720
atgataactta catttgggttgc tctggtgctg atgaaaaaagg ggcaacctgc ttcctcttat 780
tttagtacctt gcacacttat tactgcctca gttgttgctt ggagacgtaa ggaaatgaaa 840
aagttctgga aaggtaacag ctatcagatg atggaccatt tggattgtgc aacaaatgaa 900
ggaaaaccctg tgatatactgg tgaacagatt gtccagcaa 939
```

<210> 11
<211> 1131
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 11
atggactcgg ccctcagcga tccgcataac ggcagtgccg aggccaggcg ccccaccaac 60
a^gcactacgc ggccgccttc cacgcggag ggcacatgcgc tggccctacgg cagcctccctg 120
ctcatggcgc tgctgcccattt cttctcgccg cccctgcgtt ccgtacgctg cgcccgccgc 180
aagaatgctt cagacatgcc taaaacaatc accagccggg atgcccggc cttcccatc 240
atcgccagct gcacactttt ggggctctac ctcttttca aaatattctc ccaggagttac 300
atcaacccctc tgctgtccat gtatttcttc gtgctggaa tcctggccct gtcccacacc 360
atcagccctt tcatgaataa gtttttcca gccagcttcaaaatcgaca gtaccagctg 420
ctcttcacac agggctctgg ggaaaacaag gaagagatca tcaattatga atttgacacc 480
aaggacctgg tgcgtcctggg cctgagcagc atcggtggcg tctggtaacct gctgaggaag 540
caactggatttgc ccaacaacccctt tttggcctg gccttctccc ttaatggagt agagctcctg 600
cacctcaaca atgtcagcac tggctgcattt ctgctggcg gactttcat ctacgatgtc 660
ttctggatatttgc tggcaccaaa tggatggtg acagtggcca agtccttcga ggcaccaata 720
aaattggatatttgc tttcccgagga tctgctggag aaaggcctcg aagcaaacaa ctttgccatg 780
ctgggacttgc gagatgtcgtt cattccaggg atcttcattt ctttgcgttgc ggcctttgac 840
atcagcttgc agaagaatac ccacacccat ttctacacca gcttgcagc ctacatcttc 900
ggcctggcc ttaccatctt catcatgcac atcttcacaggc atgctcagcc tgccctccata 960
tacctggatatttgc cccctgcattt cggtttccctt gtcctggatgg cgctggccaa gggagaagtg 1020
acagagatgt tcaatgttgc ggagtcaaat cctaaggatc cagccggcgtt gacagaatcc 1080
aaagagggaa cagaggcatc agcatcgaaag gggctggaga agaaagagaa a 1131

<210> 12
<211> 1152
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 12
atggcggagc agacctactc gtgggcctat tccctggatggg attccagtca agtgcgttaca 60
tttctgattt ccattttctt tatagtctat ggtatgttca ggtcccttaa tatggacttt 120
aaaaatcaag ataaggagaa agacagtaat agttcttctg ggtcttcaa tggcaacacgc 180
accaataataa gcatccaaac aattgactctt acccaggctc tggcttccatc aattggagca 240
tctgtcttc ttttagtaat gttcttcttc tttgactcaag ttcaagtagt tttacaata 300
tgtacagcag ttcttgcac gatagtttttgc tttttcttc tctcccgat gtgcgttat 360
ttaacaagac cttgttcacc tcagaacaag atttccttttgc tttgtgtgg acgttcaact 420
gtctgtgttgc tttttcttc agcctacatc ttcaatagca acgtcatggt gaaggtggcc 480
ggccattggc ttctcatggc tgcactggcc atgggcctt gtcgtccat gatgcctt 540
gtccgcctgc cgagcctcaa ggtctcctgc ctgcttctt cagggcttctt catctatgtat 600
gtctttggg tattttcttcc agcctacatc ttcaatagca acgtcatggt gaaggtggcc 660
actcagccgg ctgacaaatcc ctttgcgtt ctatccggaa agtccacactt gggcccaat 720
gttggccgtt atgttcctcg cttgtctctg cttggaaaac tggtcttccc aagctccact 780
ggcagccact tctccatgtt gggcatcgaa gacatcgatc tgcctggatccctactatgc 840
tttgccttc gctatgacaa ctacaaaaag caagccgtt gggactcctg tggggccctt 900

ggacctgcca acatctccgg ggcgcattgcag aaggctctcc actttcactg caccctcatc 960
ggatactttg taggcctgct cactgctact gtggcgctc gcattcaccg ggccgcccag 1020
cccgcccttc tctattttggt gccatttact ttattgccac tcctcacat ggcctattt 1080
aaggcgacc tccggcgat gtggctctgag cctttccact ccaagtccag cagctcccga 1140
ttcctggaa ta 1152

<210> 13
<211> 339
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 13
gtattgggtt tcggagat cattgtacca ggcctgttga ttgcattttt tagaagattc 60
gatgttcaga ctgggtcttc tatatactat atttcatcca caattgccta tgctgttggc 120
atgatcatca cctttgtgt cctgatggtg atgaaaacag ggcagcctgc tctcctctac 180
ttggtacattt gtacacttat tactgtctca gtcgttgctt ggagtcgtaa ggaaatgaaa 240
aagttcttggaa aaggcagcag ctatcaggatg atggaccacc tggactattc aacaaatgaaa 300
gaaaatccag tgacgactga tgagcagatt gtacaacag 339

<210> 14
<211> 1134
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 14
atggattcgg ctgtcagcga tccgcacaac ggcagcgccg aggctggcac cccagccaa 60
ggcacgacgc ggccgcctc caccgcgcg ggcatacgcc tggcttacgg cagcctctg 120
ctcatggcgc tgctgtccat ctttttcggc gcccgcgtt cggcgctg cggccgcggc 180
aagagctttt cggacatgcc agaaaccatc accagtcgag atgcccggcc cttccccc 240
atcgccagct gcacactctt gggctctac ctcttttca aaatatttcc ccaggagttac 300
atcaacctt tgctgtccat gtatttttcc gtgtggggta tcctggccct gtcacacacc 360
atcagccct tcatgaataa gtttttcca gccaacttcc caaaccgcca gtatcagctg 420
ctcttcacac agggctctgg ggaaaacaaa gaagagatca tcaactatga gtttgacact 480
aaggacctgg tggcttggg cctaaaggcgc gtcgttggtg tctggtaccc tctgaggg 540
caactggattt ccaacaacct gtttggctg gccttctccc ttaatgggtt agagctcctg 600
cacctgaaca acgtgagcac tggctgtatc ctgctcggag gactttcat ctatgacatc 660
ttctgggtat tcggcacca cgtatggtg acagtggcca agtccttga ggcaccaata 720
aaattgggtt tccccccaggta tctgtggag aaggcccttgg aagcagacaa ctttgccatg 780
ctgggacttgc gagacattgt cattccaggatc atcttcatttgc ctttactgtc tggctttgac 840
atcagcttgc agaagaacac gcacacccatc ttctacacca gcttcggccgc ctacatcttc 900
ggccctgggtc tcaccatctt catcatgcac atcttcaagc acgcccagcc ggctctcctg 960
tacctgggtcc ctgcctgcattt cggcttccct gtcctgggtgg cactagccaa gggagaagtg 1020
ggccgagatgt tcagttatga ggagtccaaac cctaaagatc cagcagccgt gactgaatcc 1080
aaagaggagt caacagaggc gtcggcatcg aagaggctag agaagaagga gaaa 1134

<210> 15
<211> 771
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 15
cagaacaaga tttccttcgg ttgctgtggg cgtttcaactg ctgccgagct gctgtcggttc 60
tacctgtctg tcatgctcgt cctcatctgg gttctcaactg gccactggct tctcatggat 120
gctctggcca tgggtctctg tggtgccatg atcgccttcg tccgcctgcc aagcctcaag 180
gtttcctgcc tgcttctctc agggcttctc atctacgatg tcttctgggt gttcttctca 240
gcctacatct tcaacagtaa tgcatggtg aaagtggcca cacagccagc tgacaatccc 300
ctcgacgttc tgcaggaa gctccacctg ggacccaatg tggggcgtga tggtcctcgc 360
ctgtcttgc ctgaaaatt ggtctccca agtccactg gcagtcactt ctctatgctg 420
ggcatcgcccc acattgtat gcccggcctc ctgttatgt ttgttctcg ctatgacaac 480
tacaagaaac aagccagtgg tgactcgtgt gggggccctg gcanngccaa tatctctggg 540
cgcatgcaga aggtctccta cttccactgc accctcatcg ggtactttgt aggtctgctc 600
actgcgactg tggcgtctcg cgtccaccga gctgcccagc cagctctcct ctacttggtg 660
ccatttaccc tattgccact cctcaccatg gcctaccaa agggtgactt acggaggatg 720
tggtctgagc cttccactc caagtccagc agtcccggt tcctggaagt a 771

<210> 16
<211> 1761
<212> DNA
<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 16
atggacaagt atttgaattc atttggtgac cacctttcag agtggtcata tcgtgccttt 60
aggaacaatt catcaagcgc taaccaaagt gcgtcgaaca aggaattaga acaagttttt 120
gaacagatca atgctatagt tgaaaaccac aataacaaat taaccactgc ctttgataag 180
atatcatatc gcgttgctca caagattaca cacttggtgaa agccattc tttagtattc 240
aactacgcca ctttagttct catcgcaagt gctttggtcg ttattggctc attacgtct 300
atttcttcta ttccattttac agtctcacct cctacgagag aacactcatt gtttgatcct 360
acagattttg atgtggacca cgactgtcat gtatctacc gcgagaatga cgaagataaa 420
aagaaaaaaga agaaaagcaa gaggttttc gatatgtgg atgaaaaaca tgcgattata 480
ctgcccctaa ctagtggctg tactttactc gctctctatt ttgtgatcaa gaaactacac 540
ctaaactgac taaaatatgt ggtaaaaatt ttgaatttttata atataacact gctaaatatc 600
ccagctggca catttgcata ctcctacttt ctcaactcac ttttcagaaa cctatcacat 660
ttagcttctt ggaatccccct ggttggtttca ccaaggtatc gtgtacaat agctgtatgt 720
aacgaagacc tgaacaagat aggccgggttt gttaccaatt tgaattacaa agatggattg 780
accaactcag ttgttcacaa gaaaacattt gatgagattt aaaaagatca ttggatgaag 840
catttttaca gaagagaatt agttgaacccg aaggatatta aatcgaagag gcagatcagc 900
aacatgtatt tgaatagcgc attaattgtt tcgttcgttc tgtccatcg ttctaccgt 960
tatttctatt tatttttaca tgattggttt aatccatgt ctgtcagttt gatatggct 1020
atttggtcca ttgctcaatt aaaatttggat aattttttttt cagggccctt aatcctaatt 1080
gctctatattttttt tttacgacat ttgctttgtc tttggtaccg atgtaatggt tacagtagt 1140
actaaccttg atattccgtt aaaaactaagc ttaccagtca agttaataac agctcaaaac 1200
aacttcaatttttcaactt tggtctgggtt gatattgcct tgcctggat gtttatttgcg 1260

atgtgctaca aatatgacat ctggaagtgg cacctgatc atgatgacac tgaattccac 1320
tttttgaact ggtcatacg tggaaaatat ttttattactg ctatggtag ttacgttgct 1380
tctttggat ctgccatggt ctcctgtcc atttcaata ctgctcaacc ggctttatta 1440
tacattgttc cttccttgtt gattagttact attttggtag cttgctggaa caaggatttt 1500
aaggcgtttt ggaattttca gtatgatacg attgaagtgg ataaaagttt aaaaaaaagcg 1560
atagaaaaaa aggagaactc tataacttat tcgaccttca tcctatcaga atactataat 1620
gatgccgaca agtatgcctt gcttggtgat gatgtaaacg aaaatttga cgatgtgaa 1680
gaattcgtgc aagaggaaga tctcagtgac agctctgagg aagagcttcc tgaagaagat 1740
ctcttggatg acgaatcttc t 1761

THIS PAGE BLANK (USPTO)